

糖尿病性腎症の進行と貧血の関係についての検討

著者	高橋 彰
号	2804
発行年	1995
URL	http://hdl.handle.net/10097/21290

氏 名（本籍）	たか 高	はし 橋	あきら 彰
学 位 の 種 類	博	士	（ 医 学 ）
学 位 記 番 号	医	第	2804 号
学位授与年月日	平 成	7 年	9 月 13 日
学位授与の条件	学位規則第4条第2項該当		
最 終 学 歴	昭 和 61 年 3 月 20 日	弘前大学医学部医学科卒業	
学 位 論 文 題 目	糖尿病性腎症の進行と貧血の関係についての検討		

(主 査)

論文審査委員	教授 阿 部 圭 志	教授 豊 田 隆 謙
	教授 折 笠 精 一	

論文内容要旨

研究背景

近年遺伝子工学の進歩により recombinant human erythropoietin (以下 rhEPO) が開発され、保存期慢性腎不全患者に対する臨床的有用性が報告されている。この rhEPO の投与が貧血のみならず腎機能障害の進展をも遅らせるとした報告も少なからず認められる。また、糖尿病性腎症に伴う貧血は、同程度の腎機能を有する他の腎疾患に伴う貧血に比べしばしば高度であり、貧血が高度な症例ほど腎機能低下の速度が速い印象を受ける。従って糖尿病性腎症において、貧血は腎症の予後を大きく左右する因子あるいは腎機能の指標と捉えることができ、その治療は腎症の治療戦略上、重要な地位を占めると考えられる。しかし、貧血が糖尿病性腎症の進展に及ぼす影響についての報告はなされていない。

研究目的

血液透析療法 (以下 HD) の導入に至った糖尿病性腎症の症例およびその対照として慢性糸球体腎炎の症例の自然経過を検討し、糖尿病性腎症における腎機能障害の進展と貧血の関係を明らかにすることを目的とした。

研究方法

血液透析導入に至った糖尿病性腎症 28 例 (以下 DN 群) とその対照として慢性糸球体腎炎 22 例 (以下 CGN 群) を調査した。各症例につき経過日数を独立変数、血清クレアチニン値 (以下 Cr) の逆数を従属変数とした回帰式 (以下 R1) および経過日数を独立変数、ヘモグロビン濃度 (以下 Hb) を従属変数とした回帰式 (以下 R2) を求め、これらの回帰式を用いて算出した $Cr=x$ (mg/dl) に対応する Hb (以下 Hb ($Cr=x$)) および臨床検査成績を用いて検討した。

研究結果

- (1) DN 群において Hb ($Cr=2$), Hb ($Cr=3$), Hb ($Cr=4$), Hb ($Cr=5$) および Hb ($Cr=6$) は、CGN 群よりも有意に低値であり (各々 $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.01$, $p<0.02$), Cr が 1 および 2 mg/dl の時点で貧血をきたす症例の割合も DN 群で有意に大であった ($p<0.05$)。
- (2) DN 群では Hb ($Cr=2$), Hb ($Cr=3$), Hb ($Cr=4$), Hb ($Cr=5$) および Hb ($Cr=6$) が R1 の傾きと有意な正の関係を示したが (各々 $p<0.01$, $p<0.001$, $p<0.005$, $p<0.005$, $p<0.005$), R2 の傾きとは有意な相関を認めなかった。CGN 群では何れにおいても有意な相関を

認められなかった。

(3) DN 群では Hb (Cr=2), Hb (Cr=3) および Hb (Cr=5) が, また CGN 群では Hb (Cr=4) のみが, その時点における血清総蛋白と有意な正の相関を示した (各々 $p<0.02$, $p<0.05$, $p<0.05$).

(4) DN 群において血圧のコントロールと R 1 の傾きの間には有意な相関を認めなかったが, Cr が 3 mg/dl を越える期間の平均ヘモグロビン A₁ と有意な正の相関を認めた ($p<0.01$). これに対し CGN 群では Cr が 3 mg/dl を越える期間の収縮期血圧および拡張期血圧の平均が R 1 の傾きと有意な負の相関を示した (各々 $p<0.005$, $p<0.0001$).

(5) DN 群における腎機能障害あるいは貧血が生じてからの期間の平均ヘモグロビン A₁, 平均収縮期血圧, 平均拡張期血圧, 年齢, R 2 の傾きおよび Hb (Cr=3) を説明変数, R 1 の傾きを目的変数とした重回帰分析 ($R=0.87$, $p<0.05$) では Hb (Cr=3) の寄与が最も大であった。これらの各変数を Cr が 2 あるいは 3 mg/dl までの期間のみの値とすると各々 $R=0.94$, $p<0.001$ および $R=0.84$, $p<0.01$ で最も寄与の大きな因子は各々 R 2 の傾きと Hb (Cr=3) であった。

(6) CGN 群においても同様に検討したが, これらの因子で R 1 の傾きを予測できなかった。

結 論

進行性の糖尿病腎症においては,

- (1) 慢性糸球体腎炎に比較して早期より貧血が発症し, その程度が強い。
- (2) Cr の上昇や血清総蛋白の減少, すなわち糸球体障害と, 貧血すなわち間質一尿細管の障害はある程度並行して進行する。
- (3) Cr が 2 mg/dl の時点でその予後がほぼ決定する。
- (4) 貧血の程度は糸球体障害の進行の危険因子のひとつである。
- (5) 治療にあたっては, 血糖や血圧のコントロールに加え, Cr の上昇が軽度であっても rhEPO の投与をはじめとした貧血に対する治療を開始することで, その予後が改善する可能性も示唆される。

審 査 結 果 の 要 旨

糖尿病患者において大血管障害と並んでその生命予後を大きく左右する慢性期合併症は糖尿病性腎症である。腎症の進展に伴い進行性の貧血を認めることは周知の事実であり、この貧血が腎機能低下とあいまって糖尿病性腎症の患者の quality of life を著しく損ねていると考えられる。

近年、遺伝子工学の進歩により recombinant human erythropoietin（以下 rhEPO）が開発され、保存期慢性腎不全患者に対する投与がなされるようになり、これまで輸血療法以外に有効な手段がなかった腎性貧血の治療が新しい局面を迎えている。腎不全ラットを用いた検討では、rhEPO の投与による貧血の改善が腎機能を増悪させる可能性が示唆されている。これに反し保存期腎不全患者に対しては、血圧の厳格なコントロールにより、貧血の改善のみならず腎機能の低下が抑制されたとする報告が相次いでいる。その機序としては、心機能の改善、食欲亢進に伴う栄養状態の改善、酸素供給量の増加に伴う腎組織の活性化などが想定される。

貧血の改善により腎機能の低下が抑制されるとすれば逆に貧血の増悪が腎機能の低下を促進することが予想される。臨床的に糖尿病性腎症に伴う腎性貧血は、同程度の腎機能を有する他の腎疾患に伴う腎性貧血に比較してしばしば高度であり、貧血が高度な症例ほど腎機能低下の速度が早い印象を受ける。しかし、貧血が糖尿病性腎症の進展に及ぼす影響についての報告はなされていない。

本研究では、血液透析導入に至った糖尿病性腎症 28 例ならびにその対照としてメサンジウム増殖性糸球体腎炎 22 例を retrospective に調査し、糖尿病性腎症の進行に貧血がいかなる影響を及ぼしているのかを検討した。その結果、進行性の糖尿病性腎症において、貧血が腎機能低下の結果であるのみならず腎機能低下の危険因子であること、および血清クレアチニンが 2 mg/dl の時点で腎機能低下の速度がほぼ決定することが明らかになり、腎症発症初期における治療の重要性を示唆した貴重な研究であり、十分学位に価すると考えられた。